

様式 C-19

科学研究費補助金研究成果報告書

平成 21 年 5 月 29 日現在

研究種目：基盤研究（A）
 研究期間：2005～2008
 課題番号：17209040
 研究課題名（和文）機能画像法による脳血管障害の病態解明とその予防法の開発に関する総合研究
 研究課題名（英文）Application of functional imaging for pathophysiologic evaluation of cerebrovascular disease and development of methods for stroke prevention.
 研究代表者
 土田 龍郎（TSUCHIDA TATSURO）
 福井大学・医学部・助教
 研究者番号：70303386

研究成果の概要：虚血性脳血管障害は頻度の高い病因・死因の一つであり、病態解明および正確な診断は、重篤な脳梗塞を予防するために重要である。本研究では早期診断と予防法の確立に向け、新しい非侵襲的簡便法の開発を行った。O-15 ガス検査のための新たな分子プローブを開発するとともに、血管閉塞モデルラットを用い、虚血や低酸素の簡便な評価法や、低酸素が脳組織に及ぼす影響に関する基礎的検討を行った。また、非侵襲的 MRI 灌流画像法の確立および脳循環代謝の新しい画像化法を開発し、予防的視点からも意義ある機能画像診断法確立を目指した。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合 計
2005年度	21,100,000	6,330,000	27,430,000
2006年度	5,200,000	1,560,000	6,760,000
2007年度	5,200,000	1,560,000	6,760,000
2008年度	5,900,000	1,770,000	7,670,000
年度			
総 計	37,400,000	11,220,000	48,620,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：脳血管障害、脳循環代謝、ポジトロン断層撮影、磁気共鳴画像（MRI）

1. 研究開始当初の背景

国民の高齢化に伴い、虚血性脳血管障害は依然頻度の高い病因および死因の一つであり、我が国の死因の第三位、介助を必要とする高齢者疾患の第一位となっている。こうした観点からも、病態の解明および脳循環動態の正確な診断は、重篤な脳梗塞を予防する上で、今後積極的に取り組むべき重要課題の一つである。慢性的に経過した虚血性脳血管障害においては、早期診断、早期治療および梗塞発症予防が不可欠である。非侵襲的な画像診断法の普及により、脳血管の狭窄・閉塞性病変の発見や、脳組織障害が容易に検出できるようになり、機能診断がますます

重要な役割を果たしている。

2. 研究の目的

我々は、ポジトロン断層撮影（PET）、シングルフォトン断層撮影（SPECT）、磁気共鳴画像（MRI）などの非侵襲的脳機能画像を用いた脳機能診断の、臨床検査法としての役割を明らかにしてきたが、本研究では慢性期脳血管障害の脳梗塞再発予防法の確立に向け、の開発採血を伴わず短時間に検査を実施するための、¹⁵O-標識トレーサーを用いた新しい非侵襲的簡便法の開発を行った。また、比較的軽度の循環機能低下を呈する血管障害患者群を対象に内科的治療で経過観察し、予後を追跡調査

にて検討し、血管反応性のみが低下している病態における予後との相関を明らかにした。

基礎的検討では、血管閉塞モデルラットを用いた虚血や低酸素、あるいは低酸素状態の繰り返しが脳組織に及ぼす影響に関する検討を進めるとともに、従来から進めてきた O-15 ガス PET 検査のための新たな分子プローブを開発し、虚血・低酸素による脳組織循環代謝の変化を画像化する簡便な分子イメージング法への応用を図り、予防的な視点からも意義のある機能画像診断の確立を目指した。本報告書では、今回行った検討のうち、代表的な3つの研究に関して詳述する。

3. 研究の方法

(1) ^{15}O -標識トレーサーによる非侵襲的脳機能画像法の確立

^{15}O -ガス PET 検査法は、虚血性脳疾患の病態診断に有用な検査として既に保険診療が行われているが、動脈採血を伴う煩雑な手技や計測、画像処理が必要なため、必ずしも一般に普及していない。採血を伴わず短時間に検査が施行できるよう、 ^{15}O -標識トレーサーを用いた新しい計測・診断法の開発を試みた。

今回検討した非侵襲的方法是、脳内のカウント値のみから左右比を比較し、病態を判定する方法である。片側性閉塞性脳血管障害患者 18 人(61±16y)を対象に ^{15}O ガス PET 検査を C^{15}O (血液量)、 $^{15}\text{O}_2$ (酸素代謝)、 C^{15}O_2 (血流量)の順で施行した。 $^{15}\text{O}_2$ 及び C^{15}O_2 は、持続吸入による定常法(SS)で計測し、また H_2^{15}O 静脈 1 回投与法(BO)による CBF 計測も同時に行い、 C^{15}O_2 画像との比較に用いた。各 PET 計数画像から、相対的な酸素摂取率(OEF)画像を以下のように計算した： $\text{cbOEF}_{\text{SS}} = [\text{O}_2 \text{ 画像} \div \text{C}^{15}\text{O}_2 \text{ 画像}]$ 、 $\text{cbOEF}_{\text{BO}} = [\text{O}_2 \text{ 画像} \div \text{H}_2^{15}\text{O} \text{ 画像}]$ 、(cb はカウントベースの略)。中大脳動脈領域大脳皮質に関心領域を設定して cbOEF_{SS} 、 cbOEF_{BO} それぞれの患側健側比(AI)を算出し、得られた cbOEF -AI を、定量 OEF 画像(qOEF)の左右比(qOEF-AI)と比較した。また、qOEF は脳血液量補正後の定量画像であるため、 cbOEF 画像においても C^{15}O 画像を用いた血液量補正を試みた。この際、局所血液量の cbOEF への寄与率を係数 α として、最適な補正法を検討した。

(2) 慢性虚血性脳疾患の長期予後の検討

脳主幹動脈病変に起因する症候性慢性虚血性脳血管障害における、貧困灌流を呈する病態に関する長期予後調査は既に報告があり、正常者に比べ有意に脳梗塞発症率が高い high risk 群であるとされている。しかし、安静時脳血流量(baseline CBF) が保たれているものの、血管拡張負荷に対する血管反応性(CVR)が低下している患者群(Kuroda らの type 2)に対する長期予後を調査した報告は

なく、CVR 低下群の全てを脳外科的手術の対象とすべきか否かは結論が出されていない。本検討では、type 2 の患者群を内科的治療で follow-up し、その予後を追跡調査にて明らかにした。

対象は、脳血管障害患者 115 名で、内訳は、脳主幹動脈閉塞性疾患 50 症例、90%以下の狭窄性病変 65 症例である。健常者 14 名から得られた脳血流量・酸素代謝データを用いて、baseline CBF 低下(平均値-2SD)および酸素摂取率(OEF)上昇(平均値+2SD)の基準値を決定した。撮像は、 ^{15}O -水の bolus 法による血流測定および ^{15}O -gas 定常法による酸素代謝測定を安静時に行い、その後ダイアモックス(acetazolamide) 1.0 g 投与による血管拡張負荷時の血流を同様に ^{15}O -水 bolus 法で撮像した。CBF, OEF 同様、正常者の平均値-2SD を CVR の正常下限とした。

(3) 小動物循環代謝定量法の開発

小動物用 PET 装置を用いて、ラット脳での脳血流・酸素代謝計測法を検討した。特にガス吸入法での酸素代謝計測は、動物実験において安定した結果が得られないため、静脈内投与法の開発を行った。人工赤血球として開発された Hemoglobin vesicle (HbV; オキシジェニックス社製)への $^{15}\text{O}_2$ 標識を行い、酸素代謝画像作成の可能性を検討した。

4. 研究成果

(1) ^{15}O -標識トレーサーによる非侵襲的脳機能画像法の確立

qOEF-AI と各 cbOEF -AI の比較において、回帰直線はそれぞれ $y = 0.64x + 0.36$, $y = 1.00x + 0.02$ となり、両者とも高い相関係数を示したが、 cbOEF_{SS} -AI は qOEF-AI を過小評価した ($p < 0.05$)。一方、 cbOEF_{BO} -AI と qOEF-AI の間には差異がなかった ($p > 0.05$) (図 1)。

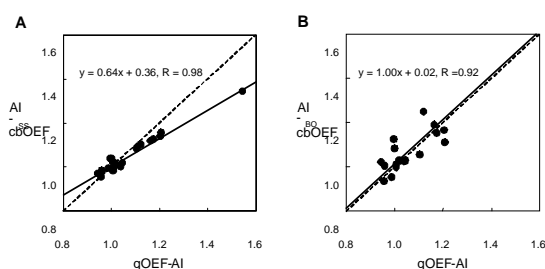


図 1. 二種類の脳血流量(CBF)測定法を用いた酸素摂取率(OEF)の精度比較 A: C^{15}O_2 を用いた場合、相関は良いが過小評価の傾向があった。B: H_2^{15}O を用いた場合、過小評価なく、相関も比較的良好であった。qOEF: 絶対値での OEF、 cbOEF : 簡便法による OEF、AI: 左右比

本検討により、O-15 ガス定常法を用いた場合、 cbOEF_{SS} -AI は qOEF-AI を過小評価するが、 $\alpha = 0.5$ 程度の補正を行うことで qOEF-AI を正確に推測できると考えられた。また H_2^{15}O 静脈 1 回投与法による CBF 計測を行っ

た場合は、補正を必要とせずに $cbOEF_{BO-AI}$ で $qOEF-AI$ を推定できることが分かった。この結果により、虚血性脳疾患の病変領域を短時間かつ低侵襲的に診断する簡略法の可能性が示され、広く臨床応用が期待される。

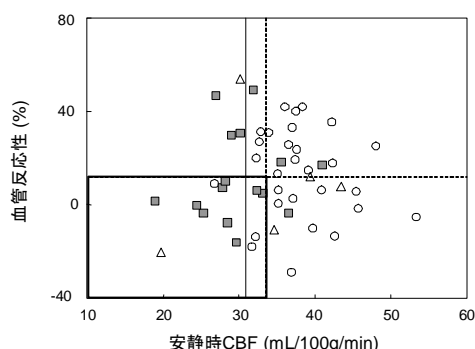


図2 安静時脳血流と血管反応性の関係
○正常 OEF, △中等度 OEF 上昇, ■貧困灌流

(2) 慢性虚血性脳疾患の長期予後の検討

本検討では、上記 115 名の対象者から、症候性閉塞性血管障害 50 症例のみを対象とした。この対象症例の baseline CBF と CVR (% change) の関係をグラフにすると図 2 のようになる。波線は baseline CBF, CVR による判定基準の境界値を示す。この判定基準による貧困灌流 (misery perfusion) の診断能は、感度 56.3%、特異度 88.2% で、感度が低く特異度の高い従来の報告と一致する結果となった。

また、貧困灌流の患者群のうち type 3 であった患者の割合は 56.3% であり、従来の報告の OEF 上昇群における梗塞再発率 57.1% (Yamauchi et al. 1999) と非常に良く一致する結果であった。この 50 症例の患者のうち、type 2 の患者 16 例の予後調査を行った。対照群として、type 1 の患者 14 例を同様に内科的治療で follow-up した。Primary end-point は梗塞や TIA の再発、あるいはその他の疾患による死亡として比較検討した。24 ヶ月以上の長期予後調査では、type 2 群に心疾患による死亡が 1 名あったものの、何れの群でも患者の予後は良好で、梗塞その他、脳血管障害による症状の再発は認められず、Kaplan-Meier 解析でも両群に有意な差異は認められなかった (図 3)。

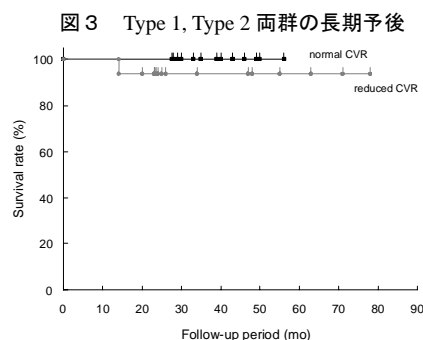


図3 Type 1, Type 2 両群の長期予後

以上より、貧困灌流あるいは非常に severe な血行動態不良 (type 3) でない患者群においては、適切な内科的治療により、良好な予後が期待できることが明らかとなった。

(3) 小動物循環代謝定量法の開発

$^{15}O_2$ ガスの bubbling により約 3mL の HbV で 185-260MBq (5-7mCi) の $^{15}O_2$ 標識 HbV が得られ、人工心肺を用いた従来の自己血標識による報告 (50MBq/mL) と比べ、同等以上の放射能標識が可能となった。今回用いた標識法はあくまでも動物実験用の低い放射線量による方法であり、ヒトへの応用に際しては、約 150MBq/mL まで標識率を上げることが必要と思われる。小動物用 PET 装置でラットの脳酸素代謝 (CMRO₂) を計測したところ、 6.8 ± 1.4 (mL/min/100g) と、従来の報告とほぼ同様の定量値が得られた (図 4)。

次に、簡便な酸素代謝計測のために、静脈内 $^{15}O_2$ 投与法を用いた定常法 (steady-state 法) の開発を行った。シリンジポンプを用いて O-15 の半減期 2 分を補う変化率で RI 投与量を漸増させ、ラット体内における放射能が一定となるようにコントロールすることで、ヒトにおける ^{15}O -gas 吸入定常法と同様の定量が可能となった。この方法では、脳血流量 (CBF)・脳血液量 (CBV) の計測も行う必要があり、同一のラットで $C^{15}O$ 標識 HbV を用いて CBV、 $H_2^{15}O$ を用いて CBF も計測した。これらの平均計測値は、CBF = 54.6 ± 3.3 (mL/min/100g), CBV = 4.7 ± 0.7 (mL/100g), CMRO₂ = 5.8 ± 0.4 (mL/min/100g) と、比較的安定した定量値が得られた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 68 件)

1. Tsujikawa T, Yoneda M, Shimizu Y, Uematsu H, Toyooka M, Ikawa M, Kudo T, Okazawa H, Kuriyama M, Kimura H. Pathophysiologic evaluation of MELAS strokes by serially quantified MRS and CASL perfusion images. *Brain Dev* (in press). 査読有
2. Narita K, Kosaka H, Okazawa H, Murata T, Wada Y. Relationship between plasma leptin level and brain structure in elderly: A voxel-based morphometric study. *Biol Psychiatry* (in press). 査読有
3. Uchida K, Nakajima H, Takamura T, Kobayashi S, Tsuchida T, Okazawa H, Baba H. Neurological improvement associated with resolution of irradiation-induced myelopathy: serial magnetic resonance imaging and positron emission tomography findings. *J Neuroimaging*. [Epub ahead of print] 査読有
4. Chiao JY, Harada T, Komeda H, Li Z, Mano Y, Saito D, Parrish TB, Sadato N, Iidaka T. Neural basis of individualistic and collectivistic views of self. *Hum Brain Mapp*. [Epub ahead of print]. 査読有
5. 岡沢秀彦、工藤 崇 $H_2^{15}O$ による局所脳血流量の測定と臨床応用 *Radioisotope*, 58: 209-219, 2009. 査読有

6. Mandap K, Ido T, Kiyono Y, Kobayashi M, Lohith TG, Mori T, Kasamatsu S, Kudo T, Okazawa H, Fujibayashi Y. Development of microwave-based automated nucleophilic [^{18}F]fluorination system and its application for the production of [^{18}F]flumazenil. *Nucl Med Biol* 36: 403-409, 2009. 査読有
7. Okazawa H, Kudo T Clinical impact of hemodynamic parameter measurement for cerebrovascular disease using positron emission tomography and ^{15}O -labeled tracers. *Ann Nucl Med* 23: 217-227, 2009. 査読有
8. Ikawa M, Okazawa H, Arakawa K, Kudo T, Kimura H, Fujibayashi Y, Kuriyama M, Yoneda M. PET imaging of redox and energy states in stroke-like episodes of MELAS. *Mitochondrion*, 9: 144-148, 2009. 査読有
9. 岡沢秀彦, 工藤 崇, 小林正和, 清野 泰, 米田 誠, 藤林康久 脳卒中と分子イメージング 脳神経外科速報 19: 536-543, 2009. 依頼原稿
10. Fan X, Asai T, Morioka K, Uchida K, Baba H, Tanaka K, Zhuang J, Okazawa H, Fujibayashi Y. Measurement of glucose metabolism in rat spinal cord slices with dynamic positron autoradiography. *Nucl Med Biol* 36: 183-189, 2009. 査読有
11. Mori T, Suna LQ, Kobayashi M, Kiyono Y, Okazawa H, Furukawa F, Kawashima H, Welch MJ, Fujibayashi Y. Preparation and evaluation of ethyl [^{18}F]fluoroacetate as a pro-radiotracer of [^{18}F]fluoroacetate for the measurement of glial metabolism by PET. *Nucl Med Biol* 36: 155-162, 2009. 査読有
12. Mano Y, Harada T, Sugiura M, Saito DN, Sadato N. Perspective-taking as part of narrative comprehension: a functional MRI study. *Neuropsychologia* 47: 813-824, 2009. 査読有
13. Hagura N, Oouchida Y, Aramaki Y, Okada T, Matsumura M, Sadato N, Naito E. Visuokinesthetic perception of hand movement is mediated by cerebro-cerebellar interaction between the left cerebellum and right parietal cortex. *Cereb Cortex* 19: 176-186, 2009. 査読有
14. Bengtsson SL, Ullén F, Ehrsson HH, Hashimoto T, Kito T, Naito E, Forssberg H, Sadato N. Listening to rhythms activates motor and premotor cortices. *Cortex* 45: 62-71, 2009. 査読有
15. Harada T, Itakura S, Xu F, Lee K, Nakashita S, Saito DN, Sadato N. Neural correlates of the judgment of lying: A functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci Res*. 2009; 63: 24-34. 査読有
16. 岡沢秀彦 PETで脳の働きを診る PETジャーナル 1: 25-27, 2008. 依頼原稿
17. 岡沢秀彦, 小林正和, 辻川哲也, 工藤 崇, 清野 泰, 藤林康久, Lohith TG, Tiwari VN. 脳卒中治療に関連した分子プローブの開発と臨床応用の可能性. 脳卒中 30: 817-821, 2008. 査読無
18. Miyawaki Y, Uchida H, Yamashita O, Sato MA, Morito Y, Tanabe HC, Sadato N, Kamitani Y. Visual image reconstruction from human brain activity using a combination of multiscale local image decoders. *Neuron* 60: 915-929, 2008. 査読有
19. Maki Y, Wong KF, Sugiura M, Ozaki T, Sadato N. Asymmetric control mechanisms of bimanual coordination: an application of directed connectivity analysis to kinematic and functional MRI data. *Neuroimage* 42: 1295-1304, 2008. 査読有
20. Mizuno K, Tanaka M, Ishii A, Tanabe HC, Onoe H, Sadato N, Watanabe Y. The neural basis of academic achievement motivation. *Neuroimage* 42: 369-378, 2008. 査読有
21. Uchiyama Y, Toyoda H, Honda M, Yoshida H, Kochiyama T, Ebe K, Sadato N. Functional segregation of the inferior frontal gyrus for syntactic processes: a functional magnetic-resonance imaging study. *Neurosci Res* 61: 309-318, 2008. 査読有
22. Chiao JY, Iidaka T, Gordon HL, Nogawa J, Bar M, Aminoff E, Sadato N, Ambady N. Cultural specificity in amygdala response to fear faces. *J Cogn Neurosci* 20: 2167-2174, 2008. 査読有
23. Izuma K, Saito DN, Sadato N. Processing of social and monetary rewards in the human striatum. *Neuron* 58: 284-294, 2008. 査読有
24. Hayashi MJ, Saito DN, Aramaki Y, Asai T, Fujibayashi Y, Sadato N. Hemispheric asymmetry of frequency-dependent suppression in the ipsilateral primary motor cortex during finger movement: a functional magnetic resonance imaging study. *Cereb Cortex* 18: 2932-2940, 2008. 査読有
25. Nakashita S, Saito DN, Kochiyama T, Honda M, Tanabe HC, Sadato N. Tactile-visual integration in the posterior parietal cortex: a functional magnetic resonance imaging study. *Brain Res Bull* 75: 513-525, 2008. 査読有
26. Morita T, Itakura S, Saito DN, Nakashita S, Harada T, Kochiyama T, Sadato N. The role of the right prefrontal cortex in self-evaluation of the face: a functional magnetic resonance imaging study. *J Cogn Neurosci* 20: 342-355, 2008. 査読有
27. Murase M, Saito DN, Kochiyama T, Tanabe HC, Tanaka S, Harada T, Aramaki Y, Honda M, Sadato N. Cross-modal integration during vowel identification in audiovisual speech: a functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett* 434: 71-76, 2008. 査読有
28. Akatsuka K, Noguchi Y, Harada T, Sadato N, Kakigi R. Neural codes for somatosensory two-point discrimination in inferior parietal lobule: an fMRI study. *Neuroimage* 40: 852-858, 2008. 査読有
29. Toyoda H, Kashikura K, Okada T, Nakashita S, Honda M, Yonekura Y, Kawaguchi H, Maki A, Sadato N. Source of nonlinearity of the BOLD response revealed by simultaneous fMRI and NIRS. *Neuroimage* 39: 997-1013, 2008. 査読有
30. Omata N, Murata T, Takamatsu S, Maruoka N, Mitsuya H, Yonekura Y, Fujibayashi Y, Wada Y. Neuroprotective effect of chronic lithium treatment against hypoxia in specific brain regions with upregulation of cAMP response element binding protein and brain-derived neurotrophic factor but not nerve growth factor : comparison with acute lithium treatment. *Bipolar Disord* 10: 213-8, 2008. 査読有
31. Sun L-Q, Mori T, Kobayashi M, Okazawa H, Furukawa T, Fujibayashi Y. Automatic synthesis of ethyl [^{18}F]fluoroacetate and its first PET imaging. *2nd International Conference on Bioinformatics and Biomedical Engineering, iCBBE*, art. no. 4535848, pp. 2537-2540, 2008. 査読有
32. Kosaka N, Tsuchida T, Uematsu H, Kimura H, Okazawa H, Itoh H. ^{18}F -FDG PET of common enhancing malignant brain tumors. *AJR* 190: W365-W369, 2008. 査読有
33. Maruoka N, Murata T, Omata N, Takashima Y, Fujibayashi Y, Wada Y. Effects of vitamin E supplementation on plasma membrane permeabilization and fluidization induced by chlorpromazine in the rat brain. *J Psychopharmacology* 22: 119-127, 2008. 査読有
34. Kamibayashi T, Tsuchida T, Demura Y, Tsujikawa T, Okazawa H, Kudoh T, Kimura H. Reproducibility of semi-quantitative parameters in FDG-PET using two different PET scanners: Influence of attenuation

- correction method and examination interval. *Mol Imaging Biol* 10: 162-166, 2008. 査読有
35. Tsuchida T, Takeuchi H, Okazawa H, Tsujikawa T, Fujibayashi Y. Grading of brain glioma with ^{11}C -acetate PET: comparison with ^{18}F -FDG PET. *Nucl Med Biol* 35: 171-176, 2008. 査読有
 36. Kobayashi M, Kudo T, Tsujikawa T, Isozaki M, Arai Y, Fujibayashi Y, Okazawa H. Shorter examination method for the diagnosis of misery perfusion using count-based OEF elevation in ^{15}O -Gas PET. *J Nucl Med*, 49: 242-246, 2008. 査読有
 37. Murata T, Maruoka N, Omata N, Takashima Y, Fujibayashi Y, Yonekura Y, Wada Y. A comparative study of the plasma membrane permeabilization and fluidization induced by antipsychotic drugs in the rat brain. *Int J Neuropsychopharmacol* 10: 683-689, 2007. 査読有
 38. Kansaku K, Carver B, Johnson A, Matsuda K, Sadato N, Hallett M. The role of the human ventral premotor cortex in counting successive stimuli. *Exp Brain Res* 178: 339-350, 2007. 査読有
 39. Maruoka N, Murata T, Omata N, Takashima Y, Fujibayashi Y, Wada Y. Topological and chronological features of the impairment of glucose metabolism induced by 1-methyl-4-phenylpyridinium ion (MPP+) in rat brain slices. *J Neural Transmission* 114: 1155-115, 2007. 査読有
 40. Maruoka N, Murata T, Omata N, Takashima Y, Fujibayashi Y, Wada Y. Biphasic mechanism of the toxicity induced by 1-methyl-4-phenylpyridinium ion (MPP+) as revealed by dynamic changes in glucose metabolism in rat brain slices. *Neurotoxicology* 28: 672-678, 2007. 査読有
 41. Murata T, Maruoka N, Omata N, Takashima Y, Igarashi K, Kasuya F, Fujibayashi Y, Wada Y. Effects of haloperidol and its pyridinium metabolite on plasma membrane permeability and fluidity in the rat brain. *Prog Neuro-psychoph* 31: 848-857, 2007. 査読有
 42. Perez MA, Tanaka S, Wise SP, Sadato N, Tanabe HC, Willingham DT, Cohen LG. Neural substrates of intermanual transfer of a newly acquired motor skill. *Curr Biol* 17: 1896-1902, 2007. 査読有
 43. Miyanari A, Kaneoke Y, Noguchi Y, Honda M, Sadato N, Sagara Y, Kakigi R. Human brain activation in response to olfactory stimulation by intravenous administration of odorants. *Neurosci Lett* 423: 6-11, 2007. 査読有
 44. Hagura N, Takei T, Hirose S, Aramaki Y, Matsumura M, Sadato N, Naito E. Activity in the posterior parietal cortex mediates visual dominance over kinesthesia. *J Neurosci* 27: 7047-53, 2007. 査読有
 45. Noguchi Y, Tanabe HC, Sadato N, Hoshiyama M, Kakigi R. Voluntary attention changes the speed of perceptual neural processing. *Eur J Neurosci* 25: 3163-3172, 2007. 査読有
 46. Naito E, Nakashima T, Kito T, Aramaki Y, Okada T, Sadato N. Human limb-specific and non-limb-specific brain representations during kinesthetic illusory movements of the upper and lower extremities. *Eur J Neurosci* 25: 3476-3487, 2007. 査読有
 47. Mochizuki H, Sadato N, Saito DN, Toyoda H, Tashiro M, Okamura N, Yanai K. Neural correlates of perceptual difference between itching and pain: a human fMRI study. *Neuroimage* 36: 706-717, 2007. 査読有
 48. Maruoka N, Murata T, Omata N, Takashima Y, Tanii H, Yonekura Y, Fujibayashi Y, Wada Y. Effects of chlorpromazine on plasma membrane permeability and fluidity in the rat brain : A dynamic positron autoradiography and fluorescence polarization study. *Prog Neuro-psychoph* 31: 178-186, 2007. 査読有
 49. Okazawa H, Tsuchida T, Kobayashi M, Arai Y, Pagani M, Isozaki M, Yonekura Y. Can reductions in baseline CBF and vasoreactivity detect misery perfusion in chronic cerebrovascular disease? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 34: 121-129, 2007. 査読有
 50. Miyamoto JJ, Honda M, Saito DN, Okada T, Ono T, Ohyama K, Sadato N. The representation of the human oral area in the somatosensory cortex: a functional MRI study. *Cereb Cortex* 16: 669-675, 2006. 査読有
 51. Qiu Y, Noguchi Y, Honda M, Nakata H, Tamura Y, Tanaka S, Sadato N, Wang X, Inui K, Kakigi R. Brain processing of the signals ascending through unmyelinated C fibers in humans: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *Cereb Cortex* 16: 1289-1295, 2006. 査読有
 52. Aramaki Y, Honda M, Okada T, Sadato N. Neural correlates of the spontaneous phase transition during bimanual coordination. *Cereb Cortex* 16: 1338-1348, 2006. 査読有
 53. Iidaka T, Matsumoto A, Haneda K, Okada T, Sadato N. Hemodynamic and electrophysiological relationship involved in human face processing: evidence from a combined fMRI-ERP study. *Brain Cogn* 60: 176-186, 2006. 査読有
 54. Kansaku K, Johnson A, Grillon ML, Garraux G, Sadato N, Hallett M. Neural correlates of counting of sequential sensory and motor events in the human brain. *Neuroimage* 31: 649-660, 2006. 査読有
 55. Aramaki Y, Honda M, Sadato N. Suppression of the non-dominant motor cortex during bimanual symmetric finger movement: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuroscience* 141: 2147-2153, 2006. 査読有
 56. Kitada R, Kito T, Saito DN, Kochiyama T, Matsumura M, Sadato N, Lederman SJ. Multisensory activation of the intraparietal area when classifying grating orientation: a functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 26: 7491-7501, 2006. 査読有
 57. Iidaka T, Matsumoto A, Nogawa J, Yamamoto Y, Sadato N. Frontoparietal network involved in successful retrieval from episodic memory. Spatial and temporal analyses using fMRI and ERP. *Cereb Cortex* 16: 1349-1360, 2006. 査読有
 58. Sadato N. Cross-modal plasticity in the blind revealed by functional neuroimaging. *Suppl Clin Neurophysiol* 59: 75-79, 2006. Review. 査読有
 59. Uchiyama H, Seki A, Kageyama H, Saito DN, Koeda T, Ohno K, Sadato N. Neural substrates of sarcasm: a functional magnetic-resonance imaging study. *Brain Res* 1124: 100-110, 2006. 査読有
 60. Iidaka T, Matsumoto A, Ozaki N, Suzuki T, Iwata N, Yamamoto Y, Okada T, Sadato N. Volume of left amygdala subregion predicted temperamental trait of harm avoidance in female young subjects. A voxel-based morphometry study. *Brain Res* 1125: 85-93, 2006. 査読有
 61. Saito DN, Okada T, Honda M, Yonekura Y, Sadato N. Practice makes perfect: the neural substrates of tactile discrimination by Mah-Jong experts include the primary visual cortex. *BMC Neurosci* 7: 79, 2006. 査読有
 62. Sun LQ, Mori T, Dence CS, Ponde DE, Welch MJ, Furukawa T, Yonekura Y, Fujibayashi Y. New

- approach to fully automated synthesis of sodium [^{18}F]fluoroacetate - a simple and fast method using a commercial synthesizer. *Nucl Med Biol* 33: 153-158, 2006. 査読有
63. Kobayashi M, Okazawa H, Tsuchida T, Kawai K, Fujibayashi Y, Yonekura Y. Diagnosis of misery perfusion using noninvasive O-15 gas PET. *J Nucl Med* 47: 1581-1586, 2006. 査読有
64. Omata N, Murata T, Takamatsu S, Maruoka N, Mitsuya H, Yonekura Y, Fujibayashi Y, Wada Y. Region-specific induction of hypoxic tolerance by expression of stress proteins and antioxidant enzymes. *Neurol Sci* 27: 74-77, 2006. 査読有
65. Kumada T, Okazawa H, Yamauchi H, Kitoh T, Ito M. Focal glucose hypermetabolism in interictal state of West syndrome. *Pediatr Neurol* 34: 47-50, 2006. 査読有
66. Okazawa H, Tsuchida T, Pagani M, Mori T, Kobayashi M, Tanaka F, Yonekura Y. Effects of 5-HT_{1B/1D} receptor agonist rizatriptan on cerebral blood flow and blood volume in normal circulation. *J Cereb Blood Flow Metab* 26:92-98, 2006. 査読有
67. 岡沢秀彦 PET の可能性と限界 -脳血管障害に対する血管拡張負荷試験の意義と新しい指標による脳循環評価の試み- 脳卒中, 27: 643-647, 2005. 査読無
68. Yamauchi H, Kudoh T, Sugimoto K, Takahashi M, Kishibe Y, Okazawa H. Altered patterns of blood flow response during visual stimulation in carotid artery occlusive disease. *Neuroimage* 25: 554-560, 2005. 査読有

〔学会発表〕(計 8 2 件)

- ① Okazawa H. Clinical PET imaging using Cu-62-ATSM. *SNM Continuing Education Course: "Hypoxic Imaging: Nitroimidazole vs. Cu-ATSM"* The 55th Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine, 2008, 6.18, New Orleans (USA)
- ② Okazawa H. Clinical Application of Molecular Imaging. The 12th Conference of Peace through Mind/Brain Science, 2008.2.6, Hamamatsu.
- ③ Okazawa H. PET and univariate analysis. "The clinical impact of statistical methods in the assessment of brain diseases with PET and SPECT". Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, (Symposium) 2005, 10.16, Istanbul (Turkey).

他、計 8 2 件

〔図書〕(計 2 件)

- ① 岡沢秀彦、米倉義晴 「2 検査・診断法」 5 章 脳循環・脳代謝測定法 総論 脳神経外科学大系 中山書店 2006 年 4 月
- ② 岡沢秀彦 5. 腫瘍の分子イメージング 3) 低酸素イメージング 遺伝子医学 MOOK 9 「ますます広がる分子イメージング技術」 (株)メディカルドゥ 2008 年 2 月

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 1 件)

名称: PET 薬剤創出装置およびその作動方法

発明者: 小林正和、岡沢秀彦

権利者: 小林正和、岡沢秀彦

種類: 特許

番号: FU303

出願年月日: 平成 20 年 7 月 11 日

国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ等

<http://www1.fukui-med.ac.jp/birc/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

土田 龍郎 (TSUCHIDA TATSURO)

福井大学・医学部・助教

研究者番号: 70303386

米倉 義晴 (YONEKURA YOSHIHARU)

福井大学・高エネルギー医学研究センター・教授

研究者番号: 60135572

(2006 年 3 月まで)

(2) 研究分担者

岡沢 秀彦 (OKAZAWA HIDEHIKO)

福井大学・高エネルギー医学研究センター・教授

研究者番号: 50360813

藤林 康久 (FUJIBAYASHI YASUHISA)

福井大学・高エネルギー医学研究センター・教授

研究者番号: 50165411

木村 浩彦 (KIMURA HIROHIKO)

福井大学・医学部・教授

研究者番号: 10242596

工藤 崇 (KUDO TAKASHI)

福井大学・高エネルギー医学研究センター・准教授

研究者番号: 20330300

定藤 規弘 (SADATO NORIHIRO)

自然科学研究機構生理学研究所・教授

研究者番号: 00273003

(2008 年度、連携研究者)